

# 高齢者膵癌患者におけるサルコペニアが予後を不良にするメカニズム の癌微小環境に着目した解明

がん研究会有明病院 肝胆膵内科  
副医長 武田 剛志

(共同研究者)

がん研究会有明病院 肝胆膵内科	部長 笹平 直樹
がん研究会有明病院 肝胆膵内科	非常勤医員 濱田 毅
がん研究会がん研究所	研究員 高松 学

## はじめに

膵癌患者の多くは65歳以上であり、高齢者に多い癌である。高齢者は、非高齢者と比較して加齢による臓器機能障害、認知機能障害、併存疾患、低栄養、筋肉量低下を伴うことが多く、その結果として術後合併症や化学療法の毒性のリスクが高く、十分な治療効果が得られにくいと考えられている。膵癌は5年生存率が10%以下の難治癌の代表であり、新規治療戦略の開発が最重要課題である。

サルコペニアは、筋肉量が減少する病態であるが、膵癌患者においては加齢による一次性サルコペニアの他、腫瘍（カヘキシア）による二次性サルコペニアが重要な課題である。サルコペニアは、高齢者膵癌において特に頻度が高く、強い予後不良因子であるだけでなく<sup>(1)</sup>、術後合併症や化学療法の有害事象との関連も報告されており、高齢者膵癌の治療選択を考える上で重要な因子の一つと考えられる。サルコペニアに対する栄養指導および運動療法の有効性については十分なエビデンスはない。近年、膵癌を含めた消化器癌患者を対象に、サルコペニア（カヘキシア）をターゲットとしたグレリン様作用薬が、除脂肪体重の増加および食欲不振の改善に有効であったことが報告され<sup>(2)</sup>、治療ターゲットとして注目されている。

サルコペニアが膵癌進行を促進する分子機序に関する先行研究は、マウスなどの動物モデルでの検討のみで、ヒト膵癌での微小環境に着目した検討はされていない。ヒトでの膵癌進行におけるサルコペニアの分子機序が解明できれば、新たな治療ターゲットの開拓につながる可能性がある。更には高齢者膵癌患者の予後改善に寄与することも期待できると考えられたため、本研究を計画した。本研究では、高齢者膵癌切除症例において、診断時のサルコペニアが膵癌患者の微小環境において遺伝子発現プロファイル（KRAS、CDKN2A、TP53、SMAD4）にどのように影響を与えるか検討するとともに、膵癌の予後に対してサルコペニアと交互作用する因子を同定することを目的とした。

## 結 果

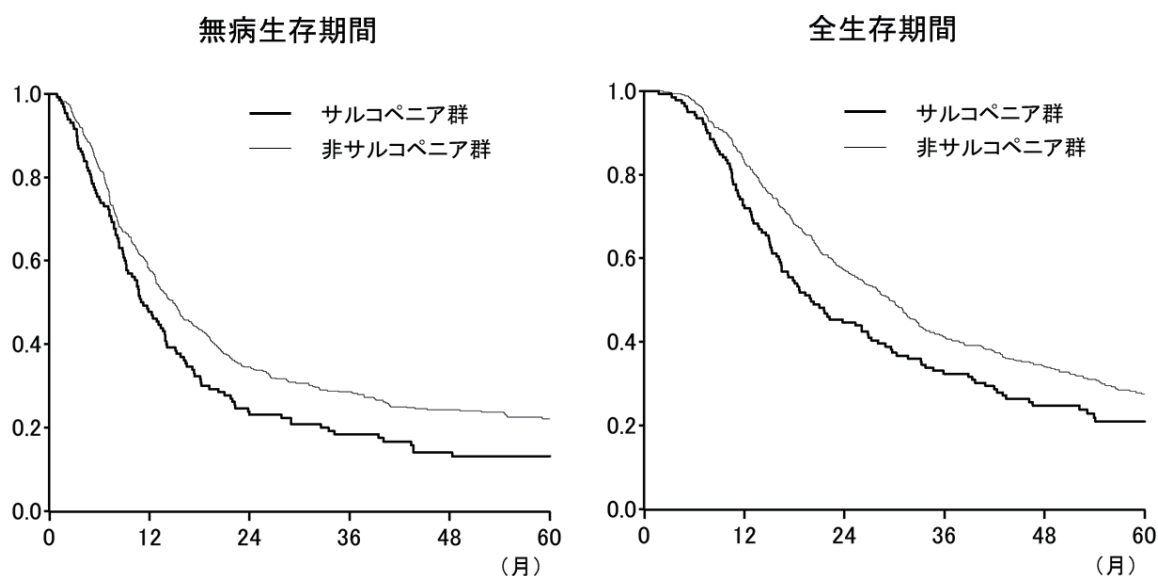
がん研究会有明病院において、2005年から2017年の間に膵切除術が行われた膵癌患者675例のうち、年齢が70歳以上の高齢者を対象とした。サルコペニアの有無は、日本肝臓学会が提唱するサルコペニアの判定基準（骨格筋指数のカットオフ値：男性 42 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>、女性 38 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>）で評価した。高齢者膵癌患者263例のうち、診断時にサルコペニアは62例（24%）で認めた。サルコペニアの有無での患者背景の比較を表1に示す。サルコペニア群で、女性の割合が多く（56% vs. 39%、p = 0.014）、膵頭部癌の割合が高かった（71% vs. 56%、p = 0.039）。両群で、平均腫瘍径、組織型、分化度、リンパ管侵襲、静脈侵襲、膵内神経叢浸潤、腫瘍の遺残、進行度分類は差がなかったが、術後補助化学療法の導入率は、サルコペニア群で有意に低かった（63% vs. 76%、p = 0.040）。膵癌の主要な分子異常（KRAS、CDKN2A、TP53、SMAD4）に関しては、サルコペニア群でSMAD4変異の割合が高かった（69% vs. 56%、p = 0.058）。

表1 サルコペニアの有無での患者背景の比較

	サルコペニア群 n = 62	非サルコペニア群 n = 201	P値
平均年齢±標準偏差、歳	75.4±4.4	75.0±4.1	0.492
性別			
男性 / 女性	27(44%) / 35(56%)	123(61%) / 78(39%)	0.014
原発部位			
頭部 / 体尾部	44(71%) / 18(29%)	113(56%) / 88(44%)	0.039
組織型			
腺癌 / 腺扁平上皮癌	61(98%) / 1(2%)	197(98%) / 4(2%)	0.849
分化度			
高分化-中分化 / 低分化	41(66%) / 21(34%)	140(70%) / 61(30%)	0.601
リンパ管侵襲			
ly0-1 / ly2-3	40(65%) / 22(35%)	144(72%) / 57(28%)	0.285
静脈侵襲			
v0-1 / v2-3	22(35%) / 40(65%)	92(46%) / 109(54%)	0.153
膵内神経浸潤			
ne0-1 / ne2-3	21(34%) / 41(66%)	75(37%) / 126(63%)	0.623
平均腫瘍径±標準偏差、cm	3.7±1.6	3.4±1.7	0.374
進行度分類(UICC stage)			
I / II / III / IV	13(21%) / 31(50%) / 15(24%) / 3(5%)	62(31%) / 82(41%) / 44(22%) / 13(6%)	0.411
腫瘍の遺残			
R0 / R1 / R2	49(79%) / 12(19%) / 1(2%)	162(80.6%) / 38(18.9%) / 1(0.5%)	0.672
術後補助化学療法			
有 / 無	39(63%) / 23(37%)	153(76%) / 48(24%)	0.040
KRAS mutation			
Wild type / Mutant	1(2%) / 61(98%)	2(1%) / 199(99%)	0.689
CDKN2A expression			
Intact / Lost	13(21%) / 49(79%)	31(15.5%) / 169(84.5%)	0.314
TP53 expression			
Intact / Aberrant	25(40%) / 37(60%)	104(52%) / 96(48%)	0.108
SMAD4			
Intact / Lost	19(31%) / 43(69%)	88(44%) / 111(56%)	0.058

サルコペニアの有無での無病生存期間および全生存期間の比較のカプランマイヤー曲線を図1に示す。サルコペニア群で、無病生存期間 (11.9 ヶ月 vs. 15.5 ヶ月、 $p = 0.009$ ) および全生存期間 (17.9 ヶ月 vs. 27.8 ヶ月、 $p = 0.006$ ) は有意に不良であった。

図1 サルコペニアの有無での無病生存期間および全生存期間の比較



## 考察

本研究では、高齢者膵癌切除263例における診断時のサルコペニアの意義について解析した。サルコペニア群では、女性患者および膵頭部癌の割合が高く、術後補助化学療法の導入率が有意に低かった。また、サルコペニア群では、無病生存期間および全生存期間が有意に短く、予後不良因子であった。膵癌の主要な分子異常 (KRAS、CDKN2A、TP53、SMAD4) に関しては、サルコペニア群でSMAD4変異の割合が高く (69% vs. 56%、 $p = 0.058$ )、サルコペニアの分子機序に関与していることが示唆されたが、膵癌進行におけるサルコペニアの分子機序の解明のためには、更なる詳細な検討が必要である。

今後は、腫瘍の免疫学的特徴として、組織像での腫瘍浸潤性リンパ球やtertiary lymphoid structureの他、Tリンパ球浸潤浸潤のレベル (CD3+全T細胞 / CD8細胞障害性T細胞) を免疫染色で評価し、サルコペニアの有無での癌の微小環境の特徴を検証する予定である。今回の研究の結果と合わせて、サルコペニアの病態解明、更には新たな治療ターゲットの開拓につながると考えている。

## 要約

高齢者は、非高齢者と比較して加齢による臓器機能障害、認知機能障害、併存疾患、低栄養、筋肉量低下を伴うことが多く、その結果として術後合併症や化学療法の毒性のリスクが

高く、十分な治療効果が得られにくい。サルコペニアは、高齢者膵癌において特に多く、高齢者膵癌の治療選択を考える上で重要な因子である。本研究では、高齢者膵癌切除症例において、診断時のサルコペニアが膵癌患者の微小環境において遺伝子発現プロファイルにどのように影響を与えるか検討するとともに、膵癌の予後に対してサルコペニアと交互作用する因子を同定することを目的とした。サルコペニア群で女性および膵頭部癌の割合が高く、術後補助化学療法の導入率は低かった。また、サルコペニア群で、無病生存期間および全生存期間は有意に不良であった。膵癌の主要な分子異常（KRAS、CDKN2A、TP53、SMAD4）については、サルコペニア群でSMAD4変異の割合が高く、サルコペニアの分子機序に関与していることが示唆されたが、膵癌進行におけるサルコペニアの分子機序の解明のためには、更なる詳細な検討が必要である。

## 文 献

1. Martin L, Birdsell L, Macdonald N, Reiman T, Clandinin MT, McCargar LJ, et al. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J Clin Oncol.* 2013;31 (12) :1539-47.
2. Hamauchi S, Furuse J, Takano T, Munemoto Y, Furuya K, Baba H, et al. A multicenter, open-label, single-arm study of anamorelin ( ONO-7643 ) in advanced gastrointestinal cancer patients with cancer cachexia. *Cancer.* 2019;125 (23) :4294-302.